



TUMORE DELLA MAMMELLA SINTOMI, PREVENZIONE, CAUSE E DIAGNOSI

Venerdì 4 e sabato 5 ottobre si è tenuto a Roma il congresso 2019 “Carcinoma mammario” che ha visto la partecipazione di oltre 130 oncologi italiani.



Ma cominciamo dall'inizio... le mammelle sono ghiandole sudoripare modificate, con una temporanea attività funzionale all'allattamento correlata al periodo di fertilità della donna. Situate nel sottocute della parete toracica anteriore, la configurazione esterna della ghiandola è in relazione all'età e al sesso dell'individuo essendo fortemente influenzata dall'increzione degli ormoni sessuali (*estrogeni, progesterone, androgeni e recettori di membrana per PRL, GH, T3, T4, insulina*). Il capezzolo, circondato dall'areola, si trova nella porzione centrale della mammella, la sua superficie appare irregolare per la presenza di piccoli orifizi esterni dei dotti galattofori.

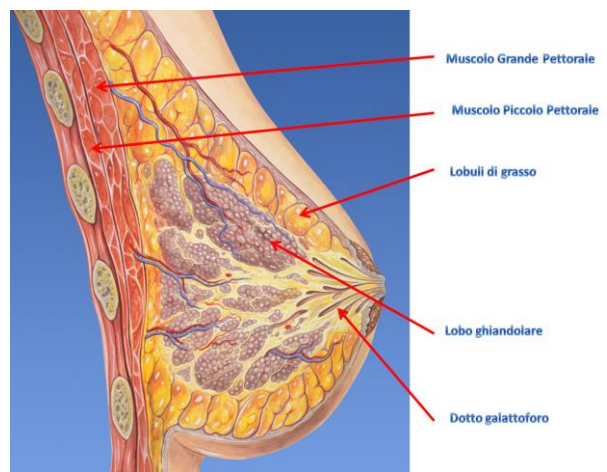
La mammella è costituita da tessuto ghiandolare, da tessuto di sostegno connettivo fibroso e da tessuto adiposo.

La componente adiposa è presente al di sotto del derma in proporzioni variabili in relazione allo stato nutrizionale. Gli estrogeni sono i maggiori responsabili della crescita duttale, attraverso l'espressione di recettori di membrana, e dell'accumulo

di tessuto adiposo in sinergia con altre sostanze ad attività ormonale; gli estrogeni modulano la differenziazione e proliferazione delle cellule duttali, potendo, in particolari condizioni, favorirne la trasformazione neoplastica.

Il progesterone influirebbe sulla morfologia ghiandolare e sul connettivo mantellare in sinergia con estrogeni, corticosteroidi, GH e PRL.

Anche gli androgeni surrenalici, metabolizzati ad estrogeni a livello mammario, svolgono una funzione regolatrice sullo sviluppo della ghiandola ed intervenendo nella metaplasia apocrina dell'epitelio sarebbero coinvolti nello sviluppo di carcinoma mammario.



In menopausa, la riduzione degli estrogeni circolanti, corrisponde ad un incremento degli androgeni.

Probabilmente, la lunga e continua stimolazione alla crescita e alla regressione influenzata dai molteplici influssi ormonali, potrebbe rendere gli epitelii particolarmente sensibili agli stimoli oncogeni.

L'accurata raccolta dell'*anamnesi* rappresenta la prima e fondamentale tappa che il medico deve compiere prima di visitare la paziente.

E' pertanto necessario rilevare l'epoca del menarca e della menopausa, la regolarità o meno dei flussi mestruali, la condizione di pregressa od attuale gravidanza, l'allattamento in atto o pregresso, l'eventuale presenza di una storia familiare positiva per patologia neoplastica della mammella e se la paziente ha subito eventuali traumi.

Autopalpazione

Si passa quindi all'esame obiettivo vero e proprio. *E' consigliabile visitare la paziente prima in posizione seduta con le braccia lungo il corpo; quindi facendole incrociare al di sopra del capo, ed infine in posizione supina con le braccia alzate.*

Tale protocollo d'esame va insegnato alla paziente: l'*autopalpazione* è da considerarsi un cardine per la prevenzione del cancro mammario. L'*ispezione* ci permette di rilevare la presenza di eventuali asimmetrie mammarie, retrazioni o lesioni cutanee del capezzolo od a carico del tessuto cutaneo: discromie, retrazioni della cute, alterazioni estese per fenomeni infiammatori (mastiti) o neoplastici (mastite carcinomatosa).

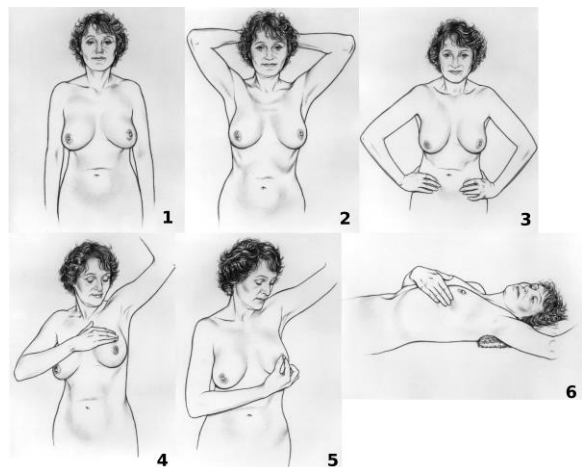
La *palpazione* è il tempo fondamentale della visita senologica: si esplorano sistematicamente i quadranti mammari che suddividono idealmente la ghiandola in 5 regioni: supero-esterna (QSE), la più vicina al pilastro ascellare, poi, procedendo in senso orario, supero-interna (QSI), infero-interna (QII) e infero-esterna (QIE); infine si palpa la porzione retroareolare, che comprende tutto il cilindro situato posteriormente al complesso areola-capezzolo fino all'aponeurosi del muscolo grande pettorale.

La palpazione avviene con la mano "a piatto" (utilizzando soprattutto le dita) *schacciando* la ghiandola contro la parete toracica: dapprima leggermente (palpazione superficiale) e poi più energicamente (palpazione profonda). La prensione (tra indice e pollice) ci può aiutare nel riconoscimento di noduli indovati nel parenchima soprattutto in pazienti con ghiandole più voluminose.

Per valutare la presenza di eventuali aderenze con il piano profondo (piano muscolare) occorre spostare la ghiandola al di sopra della parete toracica mobilizzandola e invitando la paziente a contrarre attivamente il muscolo pettorale. Per verificare se un nodulo palpabile contragga o meno aderenze con la ghiandola, si posizionano due dita divaricate sulla formazione in modo da delimitare la lesione e si esercita una pressione alterna con le dita verificando se il nodulo si muove facilmente o sia invece fisso.

La valutazione dell'aderenza con il piano superficiale (piano cutaneo) si effettua sollevando in pliche la cute sovrastante la lesione ovvero più frequentemente, mobilizzando delicatamente con le dita la ghiandola ed osservando con luce la presenza di eventuali tenui aderenze.

L'esame della regione del capezzolo necessita anche della manovra della spremitura, onde verificare la presenza e la natura di possibili secrezioni (ematiche, sierose, lattescenti – mono- o bilaterali).



Dopo la palpazione della mammella è necessario ricercare la presenza di linfadenomegalie palpabili nelle regioni tributarie esplorabili: la palpazione del cavo ascellare avviene facendo decontrarre i muscoli pettorali (*arto superiore rilasciato e sostenuto dalla mano dell'esaminatore*).

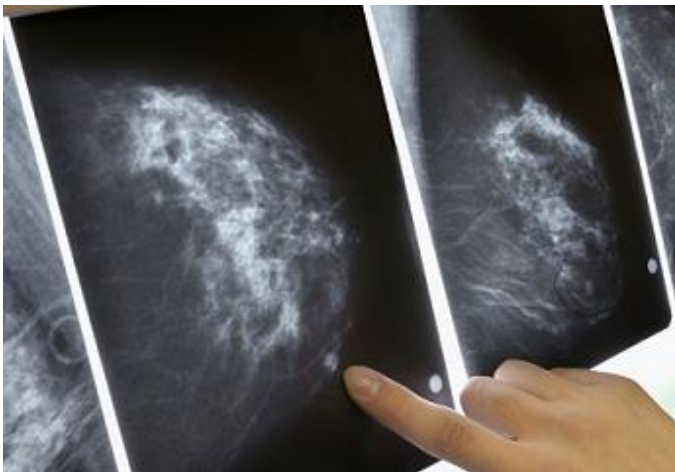
Diagnosi

Per quanto riguarda le indagini strumentali, l'*ecografia* è da considerarsi l'indagine di prima istanza, non solo nelle giovani donne, ma anche in corso di gravidanza o allattamento, nei traumi e nelle infiammazioni. Al di fuori di questi casi è da considerarsi un esame di seconda istanza a completamento diagnostico della mammografia che ne aumenta la sensibilità al 90% e la specificità al 98%.



Tale metodica ha assunto un ruolo sempre più importante per la mancanza assoluta di rischi, per la estrema maneggevolezza, per la possibilità di ripeterla più volte nel corso dell'anno e per i bassi costi. Essa permette una buona evidenziazione della struttura

solida ghiandolare, ben differenziabile dalle raccolte liquide ed, in mani esperte, consente il posizionamento preoperatorio di *reperi* (metallici o fluidi: tracciante radioattivo) per identificare le lesioni non palpabili (< 1 cm).



Complementare ad essa, e molto spesso eseguita contestualmente, è la *mammografia*; oggi infatti, nella diagnostica strumentale delle patologie mammarie, si parla comunemente di *ecomammografia*. La *mammografia* viene *routinariamente* eseguita nelle donne al di sopra dei 35 anni o, indipendentemente dall'età, in quelle che hanno già partorito ed allattato; se invece esiste un sospetto diagnostico, ne viene proposta l'esecuzione indipendentemente dai fattori sopra esposti.

La patologia neoplastica della mammella, dal punto di vista radiologico, si presenta il più delle volte come un addensamento/distorsione iperopaco con microcalcificazioni. La soglia di sensibilità di questa tecnica di *imaging* è dell' 80% (scende al 70% in caso di mammelle dense in donne giovani), ed una specificità del 90%.

I limiti della mammografia sono correlati alla dimensione minima di molte lesioni ed alla peculiare scarsa evidenza radiografica della patologia lobulare. Tali limiti sono più di frequente legati allo studio della "mammella densa", che caratterizza la giovane età: pertanto, viene sconsigliata l'utilizzazione di routine della radiografia in pazienti al di sotto di 35 anni o con mastopatia. Nello *screening* tra i 40 e i 50 anni, l'intervallo di tempo consigliato tra due esami mammografici consecutivi è di almeno 1 anno. Quando la densità mammaria, ancora sostenuta, può mascherare lesioni di piccole dimensioni e di minore evidenza radiografica è necessario integrare lo studio mammografico con esami più semplici e ripetibili come l'ecografia. Dopo la menopausa, la progressiva involuzione fibroadiposa della mammella rende il quadro radiologico più chiaro e significativo.

L'esame diagnostico di secondo livello, sempre più utilizzato, nella pratica clinica, è la *Risonanza Magnetica* che tuttavia, riconosce delle precise indicazioni. La metodica utilizza un mezzo di contrasto, il gadolinio, utile nella definizione vascolare di una lesione: tale importante caratteristica

orienta verso la tipologia della diagnosi, in quanto la neoangiogenesi caratterizza in modo peculiare le neoplasie maligne.

Per tale motivo, nelle donne ancora fertili, è opportuno effettuare l'indagine nel periodo centrale del ciclo mestruale onde evitare l'effetto mimetico dell'ipervascolarizzazione da stimolazione ormonale. I vantaggi della RM sono rappresentati dall'elevata risoluzione spaziale e di contrasto, dalla possibilità di ricostruire le immagini in 3D, dall'indipendenza dal *pattern* di densità ghiandolare, dalla possibilità di ottenere contemporaneamente una valutazione morfologica e funzionale, dall'assenza di radiazioni ionizzanti e dalla altissima sensibilità che nei carcinomi invasivi raggiunge quasi il 100%.

Tuttavia, l'elevato costo della procedura non rende l'esame effettuabile di *routine* (come l'ecografia).

La RMN rappresenta, comunque, un esame di secondo livello qualora esistano discordanze tra i diversi accertamenti strumentali. In ogni caso, viene oggi considerata parte integrante dell'iter diagnostico del cancro della mammella (sensibilità e specificità maggiori rispetto alle altre metodiche), con la raccomandazione di evitare di effettuarla quando non risulti necessario.



Al prelievo mediante ago sottile del tessuto sospetto (*FNAC*), si è aggiunta la *Core-Biopsy* con l'ulteriore possibilità di eseguire sul prelievo lo studio dei fattori prognostici ed ormonali e, più recentemente, la biopsia percutanea ad aspirazione assistita (*VAB*) di lesioni ancora in fase pre-clinica.

Lo studio delle micro-calcificazioni si avvale oggi di un'apparecchiatura (*mammotome*) che ne consente l'esatto centraggio ed il prelievo percutaneo mediante ago per l'esame istologico.

Il *carcinoma della mammella* può originare sia dall'epitelio dei dotti che dai lobuli ghiandolari. E' il più frequente fra i cancri del sesso femminile ed è la principale causa di morte nelle donne di età compresa tra i 50 e i 60 anni.

I fattori di rischio di ammalare di carcinoma della mammella sono molteplici; tuttavia è necessario considerare che il 66% delle donne con carcinoma mammario non presentano alcun fattore predisponente. Anche se con questo limite, può risultare utile una stratificazione del rischio onde sottoporre le donne incluse nella fascia più alta ad un programma di stretta sorveglianza clinico-strumentale.

I principali di questi fattori sono:

- ✓ età superiore ai 50 anni,
- ✓ dieta ricca di grassi,
- ✓ obesità,
- ✓ donne occidentali residenti in paesi industrializzati,
- ✓ condizioni socio-economiche elevate,
- ✓ familiarità di carcinoma mammario nella madre o in collaterali (*BRCA1e2mutate*),
- ✓ precedenti neoplasie in altre sedi-
- ✓ anamnesi positiva per precedenti lesioni displastiche mammarie (iperplasia lobulare o duttale, atipia, papillomatosi intraduttale, irradiazione mammaria da meno di 15 anni, carcinoma duttale o lobulare *in situ*, carcinoma mammario pregresso),
- ✓ trattamenti prolungati con estrogeni (specie in post-menopausa),
- ✓ menarca prima dei 12 anni e/o menopausa dopo i 50 anni (lungo periodo fertile),
- ✓ nullipare o prima gravidanza dopo i 35 anni,

- ✓ assenza o allattamento di breve durata.

I carcinomi della mammella vengono distinti in:

- ✓ carcinoma del capezzolo (malattia di Paget),
- ✓ carcinoma duttale, in situ o infiltrante,
- ✓ carcinoma globulare, in situ o infiltrante.

Questi sono i gruppi istologici principali a cui si accompagnano delle varianti come il carcinoma scirroso e quello midollare (varianti dell'istotipo duttale), oltre ad altre forme più rare quali il carcinoma colloide o mucinoso, l'epidermoidale e l'infiammatorio.

Inoltre, vanno menzionati i tumori maligni, rarissimi, che non originano dalla componente ghiandolare quali i sarcomi, l'angiosarcoma, il tumore carcinoide, il plasmocitoma, il melanoblastoma, l'endotelioma, il peritelioma e l'istiocitoma maligno.

La varietà più frequente di carcinoma infiltrante della mammella è il *duttale* (65-80%) e comprende tutti i carcinomi duttali che non rientrano nei tipi speciali.

Si presenta sotto forma di nodulo duro, di volume variabile a seconda della latenza diagnostica, con prevalente sede nel quadrante supero-esterno (ma potendosi localizzare in ogni area del parenchima), per lo più unico, e non provvisto di capsula. Quando la lesione è superficiale, la cute sovrastante può presentare alterazioni (discromie, fissità, aspetto a buccia d'arancia, ecc.).

Il carcinoma mammario diffonde, come qualsiasi altro tumore maligno, per continuità e contiguità, per via linfatica ed anche, solo più tardivamente, per via ematica.

Cenni di terapia

La terapia del carcinoma mammario si basa essenzialmente su tre presidi. La chirurgia, la terapia farmacologica e la radioterapia.

La *chirurgia*, fino agli anni ottanta, consisteva nella mastectomia (asportazione di tutta la ghiandola mammaria comprendente o meno i linfonodi tributari) con conservazione o meno dei muscoli pettorali (muscolo grande e piccolo pettorale).

Successivamente, come intervento più conservativo, si diffuse la cosiddetta quadrantectomia, consistente nell'asportazione di quella porzione di ghiandola sede del tumore, in associazione alla linfectomia oppure alla procedura del "linfonodo sentinella".

Nel corso degli ultimi anni, la ricerca di un buon risultato estetico oltre che al conseguimento della radicalità oncologica, ha condotto ad affiancare alla chirurgia demolitiva quella di tipo ricostruttivo da effettuarsi preferibilmente in un tempo unico, attraverso l'impiego di protesi o di lembi mio-cutanei.

La *terapia farmacologica* comprende la terapia ormonale riservata ai tumori ormonoresponsivi e la chemioterapia realizzata anche con i farmaci biologici di più recente introduzione nella pratica clinica: tutto sotto il controllo diretto dello specialista oncologo.

La *radioterapia* segue, generalmente, il trattamento chirurgico e farmacologico e viene effettuata con i moderni acceleratori lineari.



Prof. Paolo Urciuoli - Consulente Sanitario Nazionale